Aus der III. Medizinischen Klinik des Städtischen
Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin

Direktor: Professor Dr. med. Hans Hochrein

AUSSAGEKRAFT DER LEUKOZYTOSE ALS FRÜHZEICHEN IN DER DIAGNOSTIK DES AKUTEN HERZINFARKTES

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Irene Rüger geb. Pöschl
aus Burg bei Magdeburg

Berlin 1977

Aus der III. Medizinischen Klinik des Städtischen
Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin

Direktor: Professor Dr. med. Hans Hochrein

AUSSAGEKRAFT DER LEUKOZYTOSE ALS FRÜHZEICHEN IN DER DIAGNOSTIK DES AKUTEN HERZINFARKTES

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Irene Rüger geb. Pöschl
aus Burg bei Magdeburg

Berlin 1977

Referent: Professor Dr. med. Hans Hochrein

Korreferent: Professor Dr. med. Günther Neuhaus

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

UNIV. LEIDEN BIBL.

Promoviert am: 23. September 1977

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	4
PATIENTEN UND METHODIK	6
ERGEBNISSE	9
1) Häufigkeit der Leukozytose	9
2) Zahl der Leukozyten in der 1.-6. Stunde nach Infarkteintritt	9
3) Eintritt der Leukozytose	1o
4) Geschlechts- und Altersverteilung	12
5) Infarktlokalisation und Infarktausdehnung	13
6) Hämodynamische Komplikationen und Rhythmusstörungen	14
7) Leukozytenzahl und Letalität während des Klinikaufenthaltes	16
8) Korrelation der Leukozytenzahlen zu EKG-Veränderungen	17
DISKUSSION	18
ZUSAMMENFASSUNG	27
ABBILDUNGEN	29
LITERATUR	34
ANHANG	

EINLEITUNG

Die frühzeitige Diagnose ist für die Prognose des Herzinfarktes von entscheidender Bedeutung. Daß dem EKG in der Infarktdiagnostik eine große Aussagekraft zukommt und in den meisten Fällen bereits in den ersten Stunden die typischen Veränderungen zeigt, wird von vielen Autoren (1,2o) betont. Jedoch kann in bestimmten Fällen eine Infarktdiagnose anhand des EKG nicht mit Sicherheit gestellt werden. So erschwert das Vorliegen eines Schenkelblockes oder Reinfarktes die Diagnose oder macht sie sogar unmöglich. Die Diagnose des akuten Herzinfarktes kann weiterhin durch die Bestimmung der CPK gestützt werden. Ihre Bedeutung für die Frühdiagnostik wird jedoch durch die Tatsache eingeschränkt, daß die Aktivität dieses Enzyms erst 2-4 Stunden nach Infarkteintritt anzusteigen beginnt und auch durch therapeutische Maßnahmen wie z.B. Herzmassage, Defibrillation oder intramuskuläre Injektionen erhöht sein kann (1, 6, 24, 32).

So gilt es, ein Symptom zu finden, das frühzeitig und mit großer Regelmäßigkeit auftritt und in zweifelhaften Fällen eine diagnostische Hilfe darstellt. Hierfür bot sich die Leukozytose an, die bereits 1916 von Libman zum erstenmal beschrieben wurde. Er sagte in einer späteren Arbeit (22), dies sei das am häufigsten vorkommende Symptom und von großer diagnostischer Bedeutung. Auch andere Autoren, wie Hauss (13), Hochrein (14), Holst (17), Lotze (23) und Slapak (31) und andere halten die Leukozytose für ein regelmäßig erscheinendes Zeichen, das man nur in den Fällen nicht findet, in denen der Infarkt eine geringe Ausdehnung erreicht (3o).

Die prozentualen Angaben über die Häufigkeit schwanken zwischen 5o und 96 %.

Die Höhe der Leukozytenzahlen wird unterschiedlich angegeben. Mehrere Autoren (15, 23, 3o) sehen in sehr hohen Werten ein prognostisch ungünstiges Zeichen, da es auf eine ausgedehnte

Myokardinfarzierung hinweist.

Der Eintritt der Leukozytose wird verschieden beurteilt. Einige Untersucher (22, 31) beobachteten in ihren Fällen ein sehr frühzeitiges Auftreten. Holst hingegen glaubt, "daß es unmöglich ist, einen bestimmten Zeitpunkt für den Eintritt der Leukozytose festzustellen, da erhebliche Variationen vorkommen, ohne daß es immer gelingt, in den übrigen klinischen Verhältnissen dafür eine Erklärung zu finden".

So finden sich in der Literatur wenige definitive Angaben über die Leukozytose im Frühstadium des Herzinfarktes und keine vergleichenden Untersuchungen zu EKG- und Enzymveränderungen.

Daher war das Ziel unserer Untersuchungen, die Bedeutung der Leukozytose als Frühzeichen in der Diagnostik des akuten Herzinfarktes darzulegen und ihre Beziehung zu Infarktalter, Enzym-Aktivität (CPK) und EKG-Veränderungen zu ermitteln. Hierfür wählten wir den Zeitraum 1. bis 6. Stunde nach Infarkteintritt, da in dieser Zeit einerseits die Enzyme noch negativ sein können, andererseits das EKG in bestimmten Fällen noch keine oder uncharakteristische Veränderungen zeigt. Weiterhin kann meistens noch als Ursache der Leukozytose auch eine Komplikation wie Lungeninfarkt oder Bronchopneumonie ausgeschlossen werden.

PATIENTEN UND METHODIK

Diese Arbeit basiert auf der Untersuchung von 27o Patienten mit akutem Herzinfarkt, die in den Jahren 197o bis 1976 auf die Intensivstation des Rudolf-Virchow-Krankenhauses aufgenommen wurden.

Die Diagnose des akuten Herzinfarktes wurde aufgrund der klinischen Symptomatik mit charakteristischer Schmerzanamnese, elektrokardiographischer Befunde, Erhöhung und Verlauf der Serumfermente (SGOT, CPK, α HBDH) gestellt.

In die Untersuchung wurden nur solche Patienten einbezogen, deren Infarktalter zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme weniger als 6 Stunden betrug. Sofort nach der Aufnahme wurden EKG sowie Blutentnahmen zur Bestimmung der Serumfermente und der Leukozytenzahl durchgeführt.

Die Charakterisierung der Patienten erfolgte durch Einbeziehung der Infarktlokalisation (Vorderwand-, Hinterwand-, Vorder- und Hinterwand-, Seitenwandinfarkt und fragliche Lokalisation), der Infarktausdehnung (transmural, nicht transmural), der Feststellung hämodynamischer Komplikationen und Rhythmusstörungen bei der Aufnahme, sowie Rhythmusstörungen während der 1. bis 6. Stunde nach Klinikaufnahme. Ferner wurden Herzinfarkt in der Anamnese, Vorlage eines Hypertonus und Letalität zur Beurteilung herangezogen.

Die Unterscheidung in transmurale und nicht transmurale Infarkte erfolgte über die EKG-Entwicklung mit Beurteilung der QRS-Gruppe und des ST-T-Abschnittes (Hochrein et al).

Die Infarktlokalisationen wurden elektrokardiographisch bzw. autoptisch gesichert.

Als klinische Zeichen der Linksherzinsuffizienz wurden neben einer röntgenologischen Größenzunahme des Herzens pulmonale Stauungskriterien (auskultatorisch persistierende feuchte Rasselgeräusche über den Lungen, zentrale und/oder periphere Lungenstauung im Röntgenbild) zusammen mit einem Abfall des Sauerstoffpartialdruckes im arteriellen Blut angesehen. Eine globale bzw. Rechtsherzinsuffizienz wurde angenommen, wenn der zentrale Venendruck plus 14 cm Wassersäule überstieg. Die Diagnose des kardiogenen Schocks wurde klinisch gestellt, wenn Zeichen extremer Organminderdurchblutung wie Oligurie (Urinvolumen weniger als 3o ml/h), kalte, zyanotische Haut, eingeschränktes Sensorium, Temperaturdifferenz zwischen Haut- und Kerntemperatur von mehr als 6 ^{o}C, Hämokonzentration, metabolische Acidose und Erniedrigung des arteriellen Blutdruckes unter 9o mm Hg systolisch mit Verkleinerung der Blutdruckamplitude vorhanden waren.

Die Erfassung von Herzrhythmusstörungen wurde über Bettmonitore mit einem zentralen Abfragemonitor und automatischer EKG-Ausschreibung durchgeführt und durch regelmäßige 12 Ableitungen umfassende EKG-Registrierungen ergänzt.

Als obere Normgrenze wurden nach Angaben der Literatur für die CPK 5o U/l und für die Leukozyten 1o.ooo/mm^3 angenommen. Die Leukozytenzahlen im Bereich von 8.-1o.ooo/mm^3 galten als kritische Werte.

Bei 1oo Patienten, die zum Aufnahmezeitpunkt noch normale CK-Aktivität im Serum aufwiesen, wurde das Aufnahme-EKG nach folgenden Kriterien beurteilt und mit der Höhe der Leukozytenzahl in Beziehung gesetzt:

1) Akutes Stadium:
   Es umfaßt einerseits das "Erstickungs-T", andererseits die starke ST-Hebung, die "monophasische Deformierung".

2) Subakutes oder Zwischenstadium:
ST-Hebung und T-Negativität

3) Folgestadium:
T-Negativität

Als weitere elektrokardiographische Kriterien wurden ST-Senkungen verwendet. Das vom Schenkelblock überdeckte Infarktbild wurde als maskierter Infarkt bezeichnet.

Es erfolgten regelmäßige CPK-Kontrollen in 12- bis 24-stündlichem Abstand. Die Dauer der Intensivüberwachung betrug bei unkompliziertem Verlauf circa 3 bis 4 Tage.

Zur statistischen Berechnung wurden die Mittelwerte ($\bar{x}$) sowie die Standardabweichung (s) als Maß für die Streuung der Einzelwerte bestimmt.

Die Signifikanzprüfung erfolgte mit Hilfe des χ 2-Testes. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde angenommen, wenn die zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit (2α) unter 5 % lag. Die Nullhypothese auf Gleichheit zweier Parameter war bei $\chi^2 \geq 3{,}841$ zu verwerfen.

ERGEBNISSE

Die Leukozytenzahlen unserer Patienten bei Aufnahme bewegten sich in den Grenzen 3.2oo/mm^3 und 24.ooo/mm^3.

1) Häufigkeit der Leukozytose:

Bei einer Gesamtzahl von 27o Fällen wiesen 2o3 Patienten bei Aufnahme eine Leukozytose über 8.ooo/mm^3 auf, das sind 75 % und 143 Patienten eine Leukozytose über 1o.ooo/mm^3 = 53 %.

2) Zahl der Leukozyten in der 1.-6. Stunde nach Infarkteintritt:

Leukozytenwerte:	Zahl der Fälle:	%
< 8.ooo	67	24,8
8.-1o.ooo	6o	22,2
>1o.ooo	143	53
	27o	1oo

Im Bereich der Leukozytenzahlen über 1o.ooo/mm^3 zeigte sich folgende Verteilung:

Leukozyten	Patientenzahl	%
1o.-12.ooo	61	22,6
12.-15.ooo	58	21,5
15.-2o.ooo	22	8,15
2o.-24.ooo	2	o,74

Die zur gleichen Zeit bestimmte CPK verhielt sich folgendermaßen:

In 169 Fällen = 62,6 % unserer Patienten lag die CPK im gewählten Zeitraum von 1 bis 6 Stunden unter 5o U/l, d.h. im Normalbereich und in 1o1 Fällen = 37,4 % über 5o U/l, war also pathologisch.

Bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten ergab sich bei Zuordnung der CPK zu den Leukozytenbereichen < 8.ooo, 8.-1o.ooo und >1o.ooo folgende prozentuale Verteilung (vgl. Abb. I):

Leukozyten	CPK < 5o n	%	CPK > 5o n	%
< 8.ooo	43	15,9	24	8,9
8.-1o.ooo	39	14,4	21	7,8
>1o.ooo	87	32,3	56	2o,7

Es zeigte sich, daß von 169 Patienten mit normaler CPK zum Zeitpunkt der Aufnahme bereits 126, d.h. 74,5 % eine Leukozytose von über 8.ooo hatten.

3) Eintritt der Leukozytose

Der Anstieg der Leukozyten erfolgte sehr frühzeitig, und es wurde bei 18 von 3o Patienten, deren Infarktalter unter 1 Stunde lag, bereits eine Leukozytenzahl von über 1o.ooo beobachtet.

In Bezug auf das Infarktalter zeigte sich, daß in den jeweiligen Zeitabschnitten der 1. bis 6. Stunde in der Mehrzahl der Fälle eine Leukozytose über 1o.ooo bestand (siehe folgende Tabelle):

Infarktalter		< 8.000	8.-1o.ooo	>1o.ooo
<1 Std.	n = 3o	4 (13,4 %)	8 (26,7 %)	18 (6o,1 %)
1 u. 1,5	n = 59	17 (28,8 %)	13 (22 %)	29 (49,2 %)
2 u. 2,5	n = 69	14 (2o,3 %)	1o (14,5 %)	45 (65,2 %)
3 u. 3,5	n = 33	13 (39,4 %)	8 (24,2 %)	12 (36,4 %)
4	n = 38	6 (15,8 %)	1o (26,3 %)	22 (57,9 %)
5	n = 19	5 (26,3 %)	6 (31,6 %)	8 (42,1 %)
6	n = 2o	7 (35 %)	5 (25 %)	8 (4o %)

Auch die Berechnung der Mittelwerte in den entsprechenden Zeiträumen ergab Leukozytenzahlen, die, ausgenommen der 3. und 6. Stunde, über 1o.ooo lagen:

Infarktalter h	Patientenzahl n	Leukozyten $\bar{x}$	s
< 1	3o	11.o23	± 3.o65
1 und 1,5	59	1o.381	± 4.o78
2 und 2,5	69	1o.9o8	± 2.947
3 und 3,5	33	8.933	± 3.239
4	38	1o.995	± 3.356
5	19	1o.342	± 3.628
6	2o	9.625	± 3.639

Die Standardabweichung vermittelt hier die große Streuung der Leukozytenwerte. Setzt man die Leukozytenzahl mit dem Infarktalter in Beziehung, so zeigt sich weder in der prozentualen Verteilung noch bei der Mittelwertbestimmung eine Steigerung der Leukozytenwerte mit dem Infarktalter (vgl. Abb. II).

4) Geschlechts- und Altersverteilung

Die Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs von n = 27o war folgende:

Frauen n = 73
Männer n = 197

Das mittlere Alter im Gesamtkollektiv betrug 65 Jahre, wobei das der weiblichen Patienten mit 68 Jahren über dem der männlichen mit 64 Jahren lag.

Um etwas über die Abhängigkeit der Leukozytenwerte vom Alter des Patienten zu erfahren, wurde die Geschlechts- und Altersverteilung in Bezug auf die Leukozytenzahlen vorgenommen (Abb. III a und b). Auffällig ist die kontinuierliche prozentuale Zunahme des weiblichen Geschlechts mit steigendem Alter im Leukozytenbereich unter 8.ooo, hingegen eine Abnahme der Patienten mit Leukozytenzahlen über 1o.ooo (siehe Tabelle 1).

1

Leukozyten	bis 5o		51-6o		61-7o		≥ 7o	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<8.ooo	2	28,5	1	14,3	5	2o,7	9	25,7
8.-1o.ooo	-	-	1	14,3	3	12,5	12	34,3
>1o.ooo	5	71,5	5	71,5	16	66,8	14	4o
	7	1oo %	7		24		35	

Bei den männlichen Patienten hingegen ist zwar eine geringe prozentuale Abnahme derjenigen mit Leukozytenzahlen über 1o.ooo in höheren Altersklassen (≧ 7o) zu beobachten, die Zunahme aber erstreckt sich auf den Leukozytenbereich 8.-1o.ooo (siehe Tabelle 2).

2

Leukozyten	bis 5o		51-6o		61-7o		≧ 7o	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<8.ooo	7	23,3	7	23,3	19	28,4	17	24,3
8.-1o.ooo	5	16,7	12	4o	9	13,5	18	25,7
>1o.ooo	18	6o	11	36,7	39	58,1	35	5o
	3o	1oo %	3o		67		7o	

Anhand der Tabellen wird deutlich, daß in höherem Alter eine niedrigere Leukozytenzahl zu erwarten ist.

5) Infarktlokalisation und Infarktausdehnung

Die Verteilung der Infarktlokalisation war folgende:

Lokalisation	n	%
VW	14o	51,9
HW	114	42,2
VW + HW	4	1,5
LW	5	1,9
fraglich	7	2,6

Leukozytenzahl in Abhängigkeit von der Infarktausdehnung:

Leukozyten	Fälle	nicht transmural		transmural	
	n	n	%	n	%
<8.ooo	67	19	28,4	45	67
8.-1o.ooo	6o	1o	16,6	49	81,7
>1o.ooo	143	23	16,1	119	83,2

Im Leukozytenbereich unter 8.ooo zeigt sich mit 28,4 % ein deutlich höherer prozentualer Anteil an Patienten mit nicht

transmuralen Infarkten im Gegensatz zu 16,1 % mit Leukozytenwerten über 1o.ooo (vgl. Abb. IV). Diese Unterschiede sind mit $\chi^2 = 4{,}15$ statistisch signifikant. Folglich besteht zwischen der Leukozytenzahl und der Infarktausdehnung ein Zusammenhang.

Diese Beziehung wurde gestützt durch Hinzunahme der max. CPK als Maß für die max. Infarktausdehnung. Es erfolgte hierzu eine Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichung (s.Tab.):

Leukozytenzahl mm^3	Patientenzahl n	max. CPK $\bar{x}$	s
< 8.ooo	48	392	± 3o5
8.-1o.ooo	49	414	± 275
>1o.ooo	1oo	677	± 511

Anhand dieser Tabelle wird zwar eine große Streuung sichtbar, jedoch zeigen die Mittelwerte eine eindeutige Steigerung mit steigender Leukozytenzahl. Die Mittelwertunterschiede zwischen der Gruppe mit Leukozytenwerten unter 8.ooo und Werten über 1o.ooo sind statistisch signifikant. Folglich ist die Leukozytenzahl abhängig von der Infarktausdehnung.

6) Hämodynamische Komplikationen und Rhythmusstörungen

Bei Zuordnung der hämodynamischen Komplikationen:
einfache Linksinsuffizienz
Rechts-Linksinsuffizienz
Lungenödem
Cardiogener Schock
und Rhythmusstörungen bei Aufnahme sowie Rhythmusstörungen der 1. bis 6. Stunde zu den jeweiligen Leukozytenzahlen zeigte sich, daß hämodynamische Komplikationen und Rhythmusstörungen in der 1. bis 6. Stunde beim Vergleich der beiden Gruppen unter 8.ooo und über 1o.ooo zwar häufiger auftraten bei den Patienten mit

Leukozytenzahlen über 1o.ooo, sich jedoch kein signifikanter Unterschied sichern lassen konnte (siehe folgende Tabelle):

	<8.ooo n = 67	8.-1o.ooo n = 6o	>1o.ooo n = 143
a) hämodyn. Kompl. bei Aufnahme	41 (61,2 %)	34 (56,7 %)	1o4 (72,7 %)
b) Rhythmusstörungen bei Aufnahme	33 (49,3 %)	29 (48,3 %)	8o (56 %)
c) Rhythmusstörungen 1.-6. Stunde	29 (43,3 %)	24 (4o %)	79 (55,2 %)

Es ergaben sich für a) χ^2 = 2,326
b) χ^2 = o,822
c) χ^2 = 2,613

Die Nullhypothese ist damit nicht zu verwerfen (Schwellenwert χ^2 = 3,841).

Mit in die Untersuchung einbezogen wurden Patienten mit vorausgegangenen Infarkten in der Anamnese. So wurden Rezidivinfarkte bei Patienten mit Leukozytenzahlen unter 8.ooo mit 26,9 % häufiger beobachtet als bei denen mit Werten über 1o.ooo mit 2o,3 %.

Es ließ sich jedoch mit χ^2 = o,791 kein signifikanter Unterschied sichern.

Leukozytenzahl	n	% (Rezidivinfarkt)
<8.ooo	18	26,9
8.-1o.ooo	14	23,4
>1o.ooo	29	2o,3

7) Leukozytenzahl und Letalität während des Klinikaufenthaltes

Anhand der prozentualen Verteilung der verstorbenen Patienten zu den jeweiligen Leukozytenzahlen zeigte sich, daß mit steigenden Leukozytenzahlen die Letalität zunahm.

So beträgt die Letalität bei Leukozytenwerten unter 8.ooo 19,4 %, die der Patienten mit einer Leukozytose über 1o.ooo bereits 32,2 % (Tab.), (Abb. V).

Leukozytenwerte		Letalität	
		n	%
<8.ooo	n = 67	13	19,4
8.-1o.ooo	n = 6o	11	18,3
>1o.ooo	n = 143	46	32,2

Bei der weiteren Untergliederung der Leukozytenwerte über 1o.ooo wurde deutlich, daß Patienten mit sehr hohen Leukozytenzahlen, z.B. 15.-24.ooo, mit einer noch höheren Sterblichkeit belastet sind (Tab.).

Leukozytenzahl		Letalität	
		n	%
1o.-12.ooo	n = 61	17	27,9
12.-15.ooo	n = 58	19	32,8
15.-24.ooo	n = 24	1o	41,7

So konnte auch ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen <8.ooo und 15.-24.ooo mit $\chi^2 = 4,63$ gesichert werden.

8) Korrelation der Leukozytenzahlen zu EKG-Veränderungen

Bei der Auswertung der Aufnahme-EKG von 1oo Patienten, die zum Aufnahmezeitpunkt noch normale CPK-Aktivitäten im Serum aufwiesen, wurden folgende Veränderungen beobachtet:

1. 4 negative Befunde, d.h. keine sicheren Infarktzeichen im EKG.
2. 8 maskierte EKG, d.h. sie waren überdeckt vom Schenkelblockbild;
3. 88 positive Befunde, d.h. die EKG zeigten die typischen Infarktstadien.

Um den Zusammenhang zwischen Leukozytenzahl und EKG zu ermitteln, wurde das Aufnahme-EKG zur Höhe der Leukozytenzahl in Beziehung gesetzt.

Hierbei konnte im Bereich der Werte über 1o.ooo nur e i n EKG mit negativem Befund und 4 EKG mit Schenkelblockbild festgestellt werden.

Insgesamt zeigte sich mit steigender Leukozytenzahl ein höherer prozentualer Anteil an sicher pathologischen EKG (Tab.).

Leukozyten		EKG n	%
<8.ooo	n = 23	18 pos.	78,3
		2 neg.	8,7
		3 mask.	13
8.-1o.ooo	n = 25	23 pos.	92
		1 neg.	4
		1 mask.	4
>1o.ooo	n = 52	47 pos.	9o,4
		1 neg.	1,9
		4 mask.	7,7

DISKUSSION

Für die Diagnose des Herzinfarktes ist es von bleibendem Interesse, durch eine Vielzahl von klinischen, elektrokardiographischen und laborchemischen Daten zu einer möglichst frühzeitigen optimalen Aussage zu kommen, die sowohl für Therapie als auch Prognose bestimmend ist.

Libman, der 1916 als erster die Leukozytose nachwies, betonte 1926 (22), daß es kein anderes Symptom von größerem diagnostischem Wert gäbe und am häufigsten erscheine.

Er schlug die 6.-12. Stunde als günstigsten Zeitpunkt zur Feststellung der Leukozytose vor, da in den meisten Fällen zu dieser Zeit noch keine Komplikationen wie Pneumonie oder Lungeninfarkt vorlägen. Die Leukozytenzahlen seiner Patienten lagen zwischen 9.2oo und 25.5oo, in der Hälfte der Fälle zwischen 15. und 2o.ooo/mm^3, der früheste Eintritt der Leukozytose wurde mit einer Stunde und 15 Minuten angegeben.

Eine verlängerte Dauer über mehrere Tage hinaus wiese auf eine fortschreitende Nekrose des Herzmuskels hin, wie er 1927 mit Sacks (22) anhand des Krankheitsverlaufes eines Patienten darstellte. Hierbei existierte bis zum Tode des Patienten eine in unterschiedlichen Graden auftretende Leukozytose, die nicht durch außerhalb des Herzens liegende Komplikationen zu erklären war. Eine Obduktion zeigte eine progressive Herzmuskelnekrose.

Arbeiten von Hamman (11) und Coffen (2) zeigen etwa zur gleichen Zeit anhand ihrer Fälle die fast ausnahmslos auftretende Leukozytose, bei Hamman zwischen 12.-15.ooo liegend. Die Ursache hierfür sehen sie in der Resorption von nekrotischem Material aus dem infarzierten Gebiet.

1933 schrieb Lotze (23), daß das EKG zwar mit relativ großer Sicherheit die Diagnose des Herzinfarktes ermögliche, es aber

notwendig sei, unabhängig davon nach charakteristischen klinischen Symptomen zu suchen. So zeigt er anhand eines Patientenverlaufes, daß die Leukozytose vom ersten Tag an ansteigt, ihr Maximum am 6. Tag erreicht und somit ein Charakteristikum des Herzinfarktes darstellt. Die Leukozytenzahlen lägen im allgemeinen bei 15.-25.ooo, es könnten jedoch auch höhere Werte beobachtet werden.

Zur Frage, ob die Leukozytose ein konstantes Symptom sei, wann sie auftrete und über ihre Pathogenese nahm Holst (17) 1935 Stellung. Nach seinen Beobachtungen sei das Fehlen der Leukozytose als ein Moment anzusehen, der die Richtigkeit der Diagnose sehr in Zweifel ziehen ließe,und zwar dann, wenn die Untersuchung in den ersten Tagen nach Anfallsbeginn erfolge. Die Leukozytenzahlen liegen in über der Hälfte seiner Fälle über 2o.ooo, wobei bei tödlich verlaufenden Fällen sowohl höhere als auch persistierende Werte vorkommen. Ein früher Eintritt sei seiner Meinung nach nicht die Regel und ein bestimmter Zeitpunkt wegen erheblicher Variationen nicht feststellbar. Er erläutert dies anhand von zwei Fällen. Beim ersten Patienten konnte eine ansteigende Leukozytenzahl schon nach einer Stunde und 25 Minuten beobachtet werden, während ein zweiter noch nach 24 Stunden keine Leukozytose zeigte. In beiden Fällen war die Diagnose durch das EKG gesichert. Hinsichtlich der Pathogenese bezweifelt er, ob die Leukozytose allein durch Resorption toxischer Stoffe des nekrotischen Gewebes bedingt sei, da einerseits das Eintreten und die Dauer außerordentlich große zeitliche Verschiedenheiten aufwiesen, andererseits nicht alle Organinfarkte mit einer Leukozytose einhergingen.

Hingegen erachten Hauss und Jamanaka (12) die Resorption von nekrotischem Material als ausreichenden Grund für die Leukozytose, was sie durch Tierexperimente zu belegen suchten.

Hinsichtlich der Prognose zeigten Goodrich und Smith 1936 (1o), daß die Leukozytenzahl bei den ad exitum kommenden Patienten

durchschnittlich um 2.ooo höher lag als bei den Überlebenden und auch länger anhielt. Das Maximum eines ihrer Patienten lag bei 35.7oo. Rosenbaum und Levine (27) wiesen darauf hin, daß Patienten mit Blockbildern im EKG die höchsten Leukozytenzahlen mit durchschnittlich 19.2oo hatten, während ansonsten die Leukozytose bei 15.ooo lag. Die Ursache hierfür ist sicher in einer ausgedehnten Infarzierung zu suchen.

Daß die Leukozytose in bestimmten Fällen auch fehlen kann, glaubten Levi (21) und Shillito (3o). Shillito führte dies auf eine geringere Ausdehnung des Infarktgebietes zurück. Die Häufigkeit des Auftretens einer Leukozytenzahl über 1o.ooo/mm^3 gibt er bei seinen Fällen mit 96 % an, Veränderungen im EKG traten jedoch nur in 86 % auf. Die durchschnittliche Zahl des ersten Tages nach Anfallsbeginn lag bei 12.8oo, Maxima wurden am 2. Tage erreicht.

Zur Frage des Eintritts einer Leukozytose nahmen Zehmer (35) und Slapak (31) 1953 Stellung. So beobachtete Slapak bei 12 von 14o Fällen ein sehr frühzeitiges Auftreten zwischen 2o Minuten und 3 1/2 Stunden nach Anfallsbeginn mit Zahlen zwischen 9.4oo und 18.15o. Die Untersuchungen von Zehmer zeigen das zeitlich verschiedene Eintreten der Leukozytose, kenntlich an einer außerordentlichen Streuung der Leukozytenzahlen, in seinen Fällen von 6.5oo bis 22.ooo am ersten Tag. Er führt dies auf eine nicht einheitliche Pathogenese und individuelle Reaktionsfähigkeit der Patienten zurück.

So macht auch Slapak die schlechte Reaktionsfähigkeit alter Patienten für eine fehlende Leukozytose verantwortlich. Er glaubt, daß auslösend für die Veränderung des Blutbildes wahrscheinlich toxische Abbauprodukte seien, für die Höhe der Leukozytenzahlen, den Eintritt und Ablauf der Leukozytose, jedoch einerseits die Reaktionslage des Patienten, andererseits die Größe des nekrotischen Gebietes.

Auch die neuere Literatur (7, 24, 28) weist übereinstimmend auf die pathognomonische Bedeutung der Leukozytose für die Erkennung der Myokardnekrose hin. Sie stellt durch ihr konstantes und frühzeitiges Auftreten nach Anfallsbeginn besonders in zweifelhaften Fällen ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel dar. Da die Leukozytose durch den Herzmuskelinfarkt bedingt ist, kann sie zur differentialdiagnostischen Abgrenzung gegen Angina pectoris verwendet werden (11, 14, 23).

Welche Aussagekraft der Leukozytose insbesondere im Initialstadium des akuten Herzinfarktes zukommt und inwieweit sie in bestimmten Fällen anderen diagnostischen Untersuchungsmethoden überlegen ist, sollte durch die zeitliche Einschränkung und Korrelation mit Enzym- und EKG-Veränderungen geklärt werden.

Die Häufigkeit der Leukozytose, nach der Literatur (9, 14, 28, 3o) zwischen 5o % und 96 % liegend, war bei unseren Untersuchungen, legt man eine Normgrenze von 1o.ooo/mm^3 zugrunde, bereits in den ersten 6 Stunden 53 %. Die z.T. sehr hohen prozentualen Angaben bei anderen Untersuchern (28, 3o) sind dadurch bedingt, daß keine zeitliche Begrenzung für die Bestimmung der Leukozytenzahl vorlag und somit auch Leukozytosen, die zu einem späteren Zeitpunkt auftraten, mit einbezogen wurden.

Über den zeitlichen Eintritt der Leukozytose liegen die unterschiedlichsten Meinungen vor. Die meisten Literaturangaben (14, 31, 35) beziehen sich auf eine Zeit von 24 Stunden, da in der Mehrzahl der Fälle die Leukozytose auf jeden Fall in diesem Zeitraum eintritt.

Unser Ziel jedoch war es, gerade in den ersten Stunden nach dem akuten Ereignis die Verteilung und Höhe der Leukozytenzahlen festzustellen, da erst durch die zeitliche Begrenzung die Bedeutung der Leukozytose als Frühzeichen dargelegt werden kann. So zeigten schon Patienten, deren Infarktalter unter einer Stunde lag, in einem hohen Prozentsatz (6o,1 %) eine eindeutige Leukozytose.

Als pathogenetischer Faktor dieser sehr frühzeitigen Leukozytose, wäre die Katecholaminwirkung zu diskutieren, d.h. durch das akute Ereignis kommt es zur vermehrten Ausschüttung von Adrenalin und dadurch zum Auftreten der Leukozytose.
In den jeweiligen Zeitabschnitten der 1. bis 6. Stunde finden sich in der Mehrzahl der Fälle in unterschiedlichem Ausmaß Leukozytenzahlen über 1o.ooo/mm^3.
In Korrelation mit dem Infarktalter kann man jedoch keine Steigerung der Leukozytenzahlen mit dem Infarktalter beobachten. Dies wird auch bei der Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichung deutlich.
Die Ursache hierfür ist möglicherweise, wie von Zehmer (35) angedeutet, in einer nicht einheitlichen Pathogenese und unterschiedlichen individuellen Reaktionsbereitschaft der Patienten zu suchen. Dies könnte auch die starke Streuung der Leukozytenwerte, die durch die Standardabweichung ausgedrückt ist, erklären. Trotz dieser Einschränkungen ist die Leukozytose durch ihr konstantes und frühes Auftreten ein wichtiges Kriterium für die Infarktdiagnostik.

Hinsichtlich der Leukozytenzahlen stimmen wir mit Hamman (11), Hochrein (15) und Friedberg (7) überein, daß in der Mehrzahl der Fälle eine Leukozytose zwischen 1o.ooo bis 15.ooo angetroffen wird. In unseren Untersuchungen zeigte sich diese Verteilung in 44 % der Patienten. So sind Werte über 2o.ooo, wie von Goodrich (1o), Holst (17) und Libman(22) beschrieben, sicher in einem geringeren Prozentsatz zu finden und weisen auf eine ausgedehnte Infarzierung hin. Exzessive Steigerungen (1o, 14, 31) gehören zu den seltenen Ausnahmen. So wurde bei unseren Patienten nur in einem Fall eine Leukozytose von 24.ooo/mm^3 beobachtet.

Die Einführung der CPK als zusätzliche Untersuchungsmethode brachte zwar eine wertvolle Ergänzung der Infarktdiagnostik (4, 33), wird aber in ihrer Bedeutung für das Frühstadium durch ihre Zeitabhängigkeit und Beeinflussung durch Muskeltätigkeit oder therapeutische Maßnahmen (1, 6, 19) eingeschränkt. So zeigte

sich auch in unseren Untersuchungen in den ersten 6 Stunden noch ein hoher prozentualer Anteil an Patienten mit normalen CK-Aktivitäten (62,6 %), von denen jedoch bereits 74,5 % eine Leukozytose von über 8.ooo aufwiesen. In diesen Fällen ist die Leukozytose ein wichtiges ergänzendes diagnostisches Kriterium.

Es galt nun zu untersuchen, welche Faktoren auf die Höhe der Leukozytenzahlen Einfluß nehmen könnten. Slapak (31) äußerte die Meinung, das Alter sei mitverantwortlich für das Fehlen einer Leukozytose. Er führt dies einerseits auf eine schlechte Reaktionsbereitschaft des Knochenmarks, andererseits auf eine mangelhafte zentrale Reaktionsfähigkeit alter Menschen zurück. Auch unsere Untersuchungen zeigten eine auffällige prozentuale Zunahme der weiblichen Patienten mit niedrigen Leukozytenwerten mit steigendem Alter und eine Abnahme derjenigen mit Zahlen über 1o.ooo. Diese Verhältnisse sind bei den männlichen Patienten zwar nicht so stark ausgeprägt, es läßt sich aber auch hier feststellen, daß in höherem Alter ($\geq$ 7o) eine niedrigere Leukozytenzahl zu erwarten ist.

Nicht nur das Alter, sondern auch die Größe des nekrotischen Gebietes ist mit entscheidend für die Höhe der Leukozytenzahl. White (34) bezeichnete den Grad der Leukozytose als nützlichen Anhaltspunkt für die Größe des Infarktes, ebenso wie Shillito (3o) und Friedberg (7), die in einer zunehmenden Leukozytose eine Ausdehnung des nekrotischen Bezirkes sahen.
Diese Ansicht wird in unseren Untersuchungen durch Zuordnung der transmuralen und nicht transmuralen Infarkte zu den jeweiligen Leukozytenbereichen bestätigt.
Es zeigte sich, daß Patienten mit Leukozytenwerten unter 8.ooo einen höheren prozentualen Anteil an nicht transmuralen Infarkten hatten als jene mit Zahlen über 1o.ooo/mm^3.
Da diese Unterschiede statistisch signifikant sind, besteht folglich zwischen Infarktausdehnung und Leukozytenzahl ein enger Zusammenhang.
Diese Beziehung wird erhärtet durch die Mittelwertberechnung

eines weiteren Parameters der Infarktausdehnung, der max. CPK. Es zeigt sich auch hier ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen, wenn auch eine sehr große Streuung, sichtbar an der Standardabweichung, innerhalb der Kollektive zu verzeichnen ist. Dies ist auf die unterschiedliche Infarktausdehnung zurückzuführen.

Auch die bei unserem Patientenkollektiv aufgetretenen Komplikationen, sei es hinsichtlich der Hämodynamik oder aufgrund von Rhythmusstörungen, sind vorwiegend durch eine größere Ausdehnung des infarzierten Gebietes und somit Schädigung des Herzmuskels bestimmt.
Da, wie im Vorhergehenden ausgeführt, ein enger Zusammenhang zwischen Leukozytenzahl und Infarktausdehnung besteht, sind bei diesen Patienten höhere Leukozytenzahlen zu verzeichnen.
So konnten Rosenbaum und Levine (27) die durchschnittlich höchsten Leukozytenzahlen bei Patienten mit Blockbildern beobachten. Auch wir stellten bei unserem Patientenkollektiv mit Leukozytenwerten über 1o.ooo eine deutliche Zunahme sowohl an hämodynamischen Komplikationen, wie Links- und Rechtsherzinsuffizienz, Lungenödem und kardiogener Schock, als auch an Rhythmusstörungen bei Aufnahme und in der 1. bis 6. Stunde fest.

Auch wenn sich kein signifikanter Unterschied zu den Patienten mit Leukozytenzahlen unter 8.ooo ergeben hat, sollte diese Tatsache beachtet und die nötigen Konsequenzen für Überwachung und Therapie gezogen werden.

Daß Patienten mit vorausgegangenen Infarkten in der Anamnese in der Gruppe derer mit niedrigeren Leukozytenzahlen häufiger zu finden sind, läßt sich eventuell auf eine geringere Infarktausdehnung der Rezidivinfarkte zurückführen.

Der Ansicht der meisten Autoren (1o, 15, 22, 27, 28), eine besondere prognostische Bedeutung käme der Höhe der Leukozytosen zu, stimmen wir zu.

In unseren Untersuchungen zeigte sich mit steigender Leukozytenzahl eine zunehmende Letalität. Patienten mit Werten über 15.ooo waren mit einer noch höheren Sterblichkeit belastet. Dies konnte statistisch gesichert werden.
Die Ursache hierfür ist in einer ausgedehnten Infarzierung zu suchen. Somit wird die Infarktprognose mitbestimmt durch die Größe des Infarktes und Grad der Schädigung des Herzens.

Daß das EKG mit großer Sicherheit die Diagnose des Herzinfarktes ermöglicht, wurde schon von Lotze (23) beschrieben. So findet man bereits in den ersten Stunden nach Anfallsbeginn typische Veränderungen (16). In unterschiedlichem Prozentsatz jedoch kann die Diagnose erschwert sein, sei es infolge besonderer Lokalisation oder geringer Ausdehnung der Infarkte, sei es durch Vorliegen eines Schenkelblockes oder Rhythmusstörungen oder bei Veränderungen des EKG durch eine Perikarditis oder vorausgegangener Digitalisierung (7). Auch kann unter Umständen die Deformierung des EKG zeitlich verspätet nach dem einsetzenden Herzschmerz erfolgen (16, 24).

Daher war es in erster Linie unser Ziel, zu untersuchen, ob in diesen schwierig zu beurteilenden Fällen bereits eine Leukozytose aufgetreten war, was bei entsprechender Anamnese die Diagnose Herzinfarkt erhärten würde.
So konnten wir bei unseren Untersuchungen bei 5 von 8 Patienten, deren EKG durch Schenkelblock überdeckt war und somit keine sichere Diagnose zuließ, und bei 2 von 4 Patienten, die noch keine Infarktzeichen im EKG zeigten, eine Leukozytose von über 8.ooo/ mm^3 beobachten.

Setzt man die Höhe der Leukozytenzahl mit den entsprechenden EKG-Veränderungen in Beziehung, so zeigte sich mit steigender Leukozytenzahl ein höherer prozentualer Anteil an sicher pathologischen EKG.
Dies ist sicher auf eine größere Ausdehnung des Infarktgebietes zurückzuführen, die ja in engem Zusammenhang mit der Leukozytenzahl steht.

Da alle Patienten, deren EKG von uns ausgewertet wurden, zum Aufnahmezeitpunkt noch normale CPK-Aktivitäten aufwiesen, war die Leukozytose in den Fällen, in denen die Diagnose nicht mit Hilfe des EKG zu stellen war, für die Frühdiagnostik von erstrangiger Bedeutung.

Somit hat sich anhand unserer Untersuchungen gezeigt, daß die Leukozytose gerade im Frühstadium des akuten Herzinfarktes, in dem in einem hohen Prozentsatz noch negative Enzymbefunde vorliegen, bei nicht typischem oder unsicherem EKG eine wertvolle diagnostische Hilfe ist und zur Sicherung der Diagnose beiträgt. Außerdem können in dieser Zeit Komplikationen, wie Bronchopneumonie oder Lungeninfarkte, die ebenfalls Leukozytosen bewirken, in den meisten Fällen außer acht gelassen werden.
Natürlich muß einschränkend gesagt werden, daß bei geringer Infarktausdehnung die Leukozytenzahl zum Teil keine klare Aussage zuläßt.

ZUSAMMENFASSUNG

In einer retrospektiven Studie an 27o Patienten mit akutem Herzinfarkt und einem Infarktalter von weniger als 6 Stunden wurde die Bedeutung der Leukozytose als Frühzeichen untersucht.

1) Von 27o Patienten wiesen bereits in den ersten Stunden n = 143 (53 %) eine Leukozytose von über 1o.ooo/mm^3 und n = 2o3 (75 %) Werte von über 8.ooo/mm^3 auf.

In diesem Zeitraum findet man noch in einem hohen Prozentsatz (62,6 %) normale CPK-Aktivitäten, jedoch hatten von 169 Patienten mit normaler CPK zum Zeitpunkt der Aufnahme bereits 126, d.h. 74,5 % eine Leukozytose von über 8.ooo/mm^3.

2) Der Leukozytenanstieg erfolgt frühzeitig, jedoch infolge unterschiedlicher individueller Reaktionsbereitschaft und wahrscheinlich nicht einheitlicher Pathogenese zu verschiedenen Zeitpunkten.

3) Das Ausmaß der initialen Leukozytose ist abhängig von der Infarktausdehnung. So konnte ein signifikant höherer prozentualer Anteil an Patienten mit nicht transmuralen Infarkten im Leukozytenbereich < 8.ooo mit 28,4 % im Gegensatz zu 16,1 % bei Werten über 1o.ooo festgestellt werden. Auch die mittlere max. CPK der Patienten mit Leukozytenzahlen über 1o.ooo ist mit $\bar{x}$ = 677 signifikant höher als die derjenigen mit Werten unter 8.ooo mit $\bar{x}$ = 392.

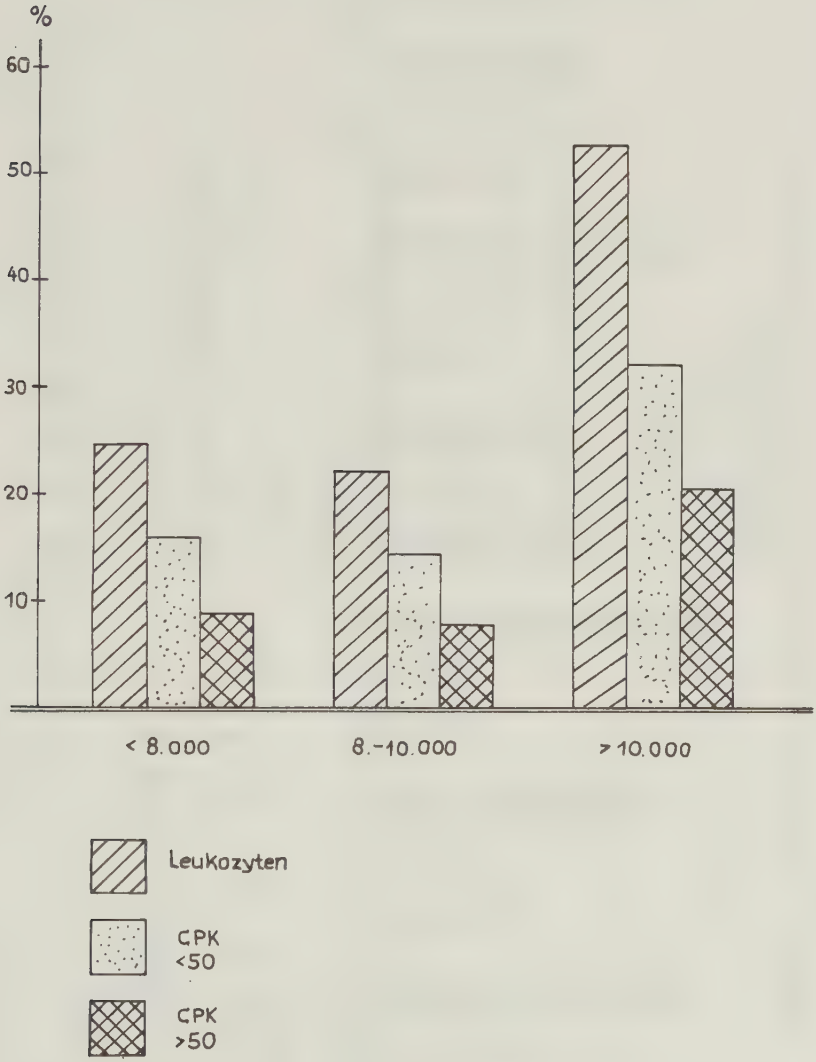
Folglich ist ein Zusammenhang zwischen Leukozytenzahl und Größe des infarzierten Gebietes anzunehmen.

4) Auch die bei unserem Patientenkollektiv mit Leukozytenzahlen über 1o.ooo häufiger aufgetretenen hämodynamischen Komplikationen und Rhythmusstörungen sind durch die größere Infarzierung und somit Schädigung des Herzmuskels bedingt.

5) Hinweis auf einen ungünstigeren Verlauf geben hohe Leukozytenzahlen. So ist die Letalität der Patienten mit Werten von 15.-24.ooo mit 41,7 % signifikant höher als die derjenigen im Leukozytenbereich unter 8.ooo mit 19,4 %.

6) Korreliert man die Befunde der Aufnahme-EKG zu einem Zeitpunkt noch normaler CK-Aktivitäten im Serum mit der Höhe der initialen Leukozytenzahl, so zeigt sich, daß in den Fällen, in denen keine oder unsichere Infarktzeichen im EKG zu beobachten waren, die Leukozytose ein wichtiges Kriterium für die Frühdiagnostik darstellt. In unseren Untersuchungen hatten 2 von 4 Patienten mit negativem und 5 von 8 Patienten mit durch Schenkelblock überdecktem EKG eine Leukozytenzahl von über 8.ooo/mm^3.

Abb. I: Verteilung der Leukozytenzahlen mit den dazugehörigen CPK-Werten



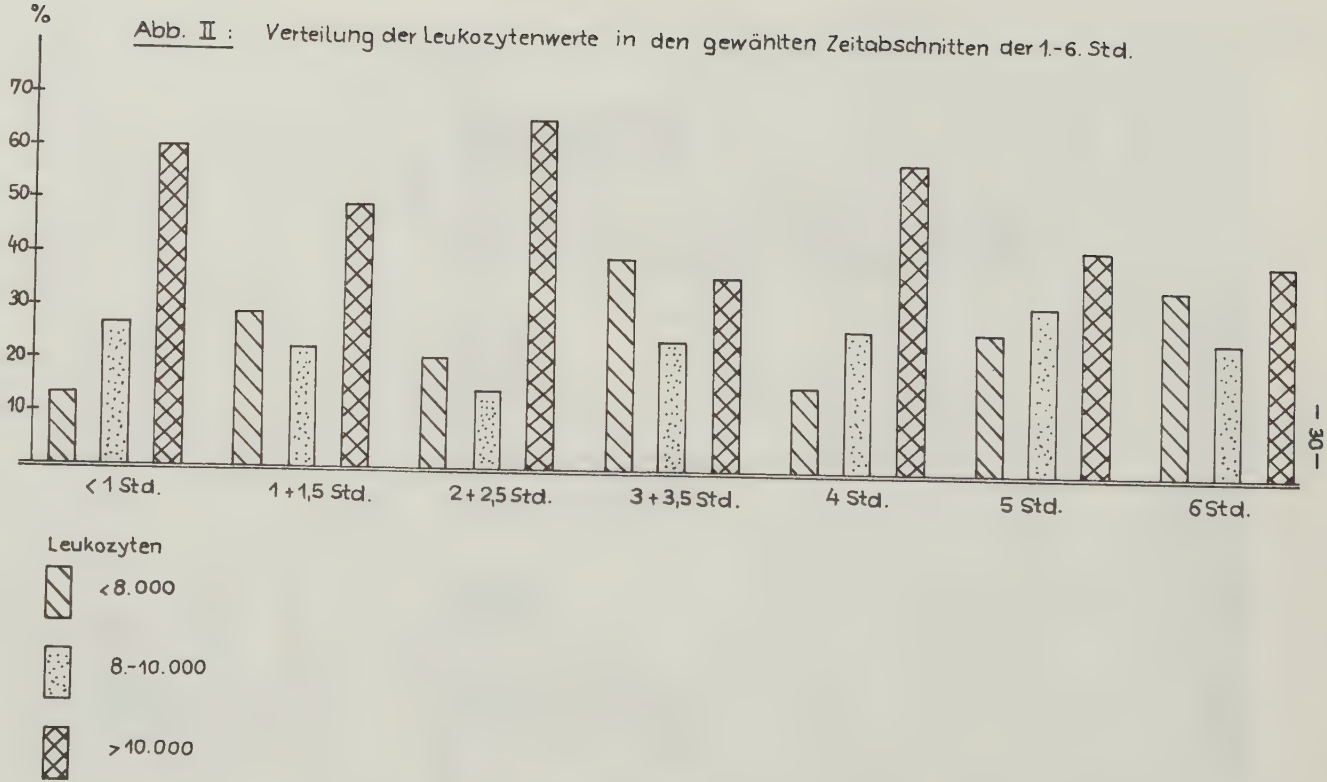
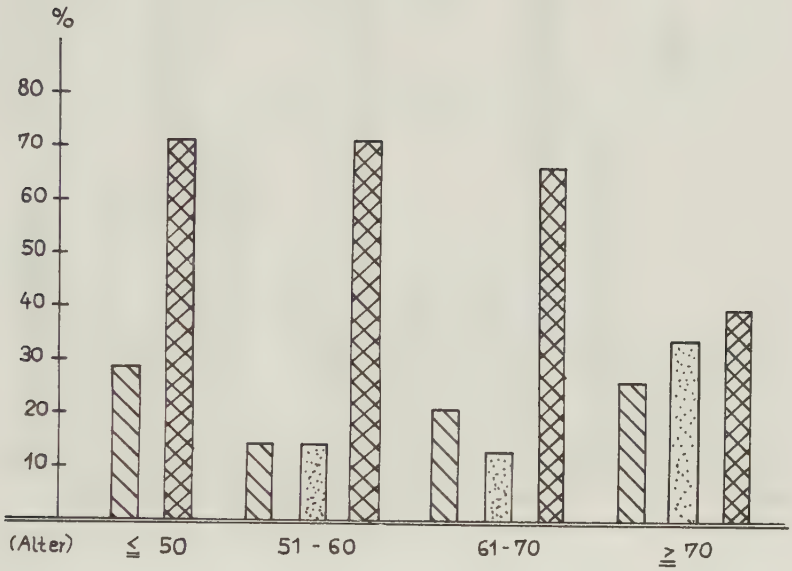


Abb. II : Verteilung der Leukozytenwerte in den gewählten Zeitabschnitten der 1.-6. Std.

Abb. III a: Prozentuale Altersverteilung der weiblichen Patienten in Bezug auf die Leukozytenzahl



Leukozyten

< 8.000

8.- 10.000

> 10.000

Abb. III b: Prozentuale Altersverteilung der männlichen Patienten in Bezug auf die Leukozytenzahl

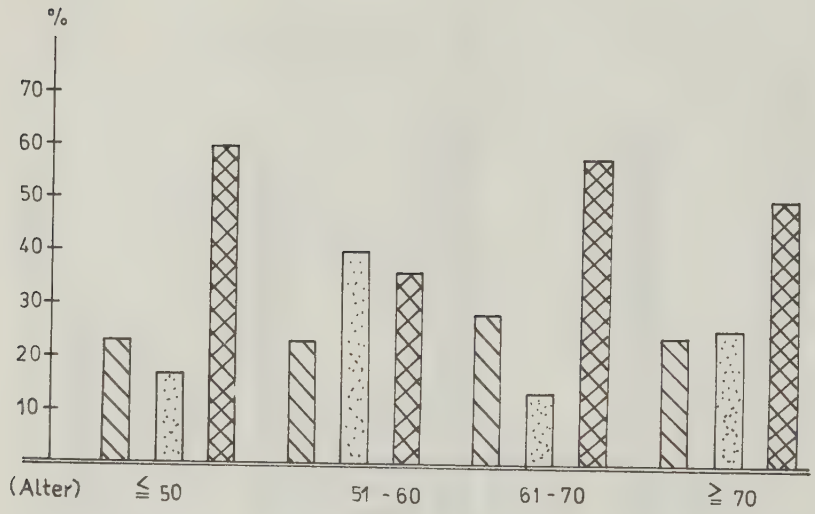


Abb. IV: Infarktausdehnung in Bezug zur Leukozytenzahl

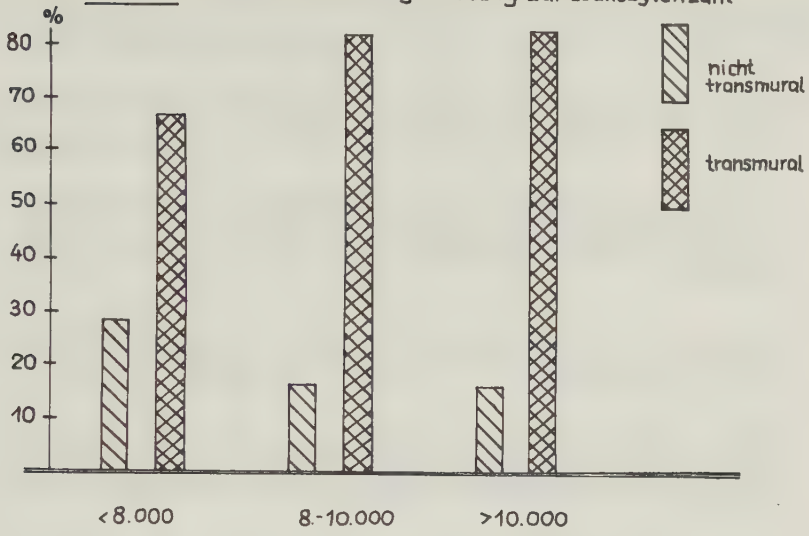
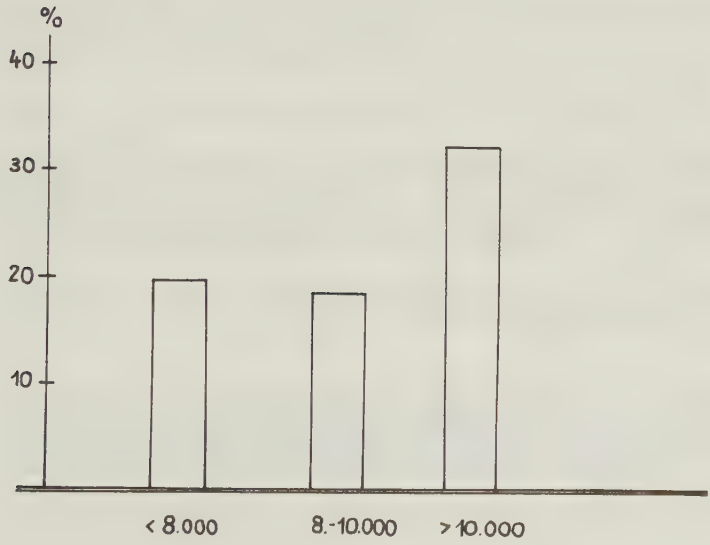


Abb. V: Leukozytenzahl und Letalität



LITERATUR
=========

1) Blömer, H. et al: Zur Diagnose des frischen Herzinfarktes; Münch. med. Wschr. Jg. 1o6, Heft 23, 1o53 (1964)

2) Coffen, T. H. and Rush: Acute Indigestion in Relation to Coronary Thrombosis; Amer. J. Med. Ass. 91, Nr. 23, 1785 (1928)

3) Colombo, J. P.: CPK, Bestimmung und Diagnostische Bedeutung; Klin. Wschr. Jg. 4o, Heft 1, 37 (1962)

4) Evers, Chr.: Die Bedeutung der CPK für die Diagnostik des Herzinfarktes und der Myokarditis; Med. Klinik 31, 126o (1963)

5) Forster, G.: Zur Enzymdiagnostik von Herzinfarkt und Myopathien; Schweiz. Med. Wschr. Jg. 97, Nr. 11, 329 (1967)

6) Ferlitsch, A. et al: Zur Differentialdiagnostischen Wertigkeit der CK-Isoenzyme beim akuten Myokardinfarkt; Dtsch. med. Wschr. 1o1, 312 (1976)

7) Friedberg, Ch. K.: Erkrankungen der Koronararterien und koronare Herzkrankheit; Teil IV, 819 in: Erkrankungen des Herzens Band I, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1972

8) Fraenkel, P.: Zur Erstickungsleukozytose; Dtsch. med. Wschr. Jg. 36, 1653 (191o)

9) Gillmann, H.: Erkrankungen des Herzmuskels III E, 27o in: Lehrbuch der inneren Medizin, Hrsg.: R. Gross, P. Schölmerich, 3. Auflage, F. K. Schattauer Verlag Stuttgart-New York 1973

1o) Goodrich, B. E. et al: The nonfilament leucocyte count after coronary artery occlusion; Amer. Heart J. 11, 581 (1936)

11) Hamman, L.: The symptoms of coronary occlusion;Bull. Johns Hopkins Hosp. 38, Nr. 4, 273 (1926)

12) Hauss, W.: Über einige Blutveränderungen bei Nekrosen im Herzmuskel und im quergestreiften Muskel; Zschr. Klin. Med. Nr. 134, 5. Heft, 6o4 (1938)

13) Hauss, W.: Über das humorale Kollapssyndrom; Klin. Wschr. Jg. 28, Heft 31/32, 537 (195o)

14) Hochrein, M.: Der Myokardinfarkt Band I, 3. Auflage, Theodor Steinkopff Verlag, Dresden und Leipzig, 1945

15) Hochrein, M. und Schleicher, J.: Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Band 2, 1521, Dr. Dietrich Steinkopff-Verlag, Darmstadt 1959

16) Hochrein, M.: Zur Frühdiagnose des Herzinfarktes, Med. Klin. 11, 43o (1962)

17) Holst, J. E.: Myokardinfarkt; Zschr. Klin. Med. 128. Band, 141 (1935)

18) Holzmann, M.: Klinische Elektrocardiographie, 3. Auflage, 351, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1955

19) Kazmeier, F.: Die wichtigsten Fermentbestimmungen; Münch. Med. Wschr. 12, 561 (1964)

2o) Klevenow, W. et al: Das Diagnostische Spektrum beim Herzinfarkt; Dtsch. Med. Wschr. Jg. 92, Nr. 1, 7 (1967)

21) Levi, R.: Neue Untersuchungen zur Klinik des Herzmuskelinfarktes; Schweiz. Med. Wschr. Jg. 22, Nr. 3, 54 (1941)

22) Libman, E.: A case illustrating the Leucocytosis of progressive myocardial necrosis following coronary artery thrombosis; Amer. Heart J. 2, 321, (1927)

23) Lotze, H.: Zur klinischen Diagnostik des Herzmuskelinfarktes; Münch. Med. Wschr. 2, 1211 (1933)

24) Maaßen, J. H.: Die Fermentdiagnostik des Herzinfarktes; Med. Klin. 4, 123 (1962)

25) Mathey, D.: Creatine kinase release in acute myocardial infarction: Correlation with clinical electrocardiographic and pathological findings; Brit. Heart J. 37, 1161 (1975)

26) Naegeli, O.: Die Leukocytose in: Spez. Pathologie und Therapie innerer Krankheiten; Hrsg.: F. Kraus und Th. Brugsch, Band 8, S. 57, Wien 1933

27) Rosenbaum, F. F. und Levine, S. A.: Prognostic value of various clinical and electrocardiographic features of acute myocardial infarction; Arch. Int. Med. 68, 931 (1941)

28) Schimert, G. et al: Die Coronar-Erkrankungen in: Handbuch der Inneren Medizin, 9. Band, 3. Teil, 1149, Hrsg: V. G. Bergmann, W. Frey, H. Schwiegk, 4. Auflage, Springer Verlag Berlin 196o

29) Schneider, K. W. et al: Die diagnostische Bedeutung verschiedener Enzymreaktionen für die Diagnose des Herzinfarktes; Med. Klin. 51, 2o75 (1963)

3o) Shillito, F. H. et al: Cardiac infarction; Amer. J. Med. Ass. 118, Nr. 1o, 779 (1942)

31) Slapak, L.: Über das Verhalten der Leukocyten im peripheren Blutbild beim Myocardinfarkt; Cardiologia, int. arch. f. Kreislaufforschg. 22, 1o1 (1953)

32) Stein, E.: Enzymdiagnostik des Herzinfarktes; Dtsch. Med. Wschr. Jg. 9o, Nr. 17, 772 (1965)

33) Stich, W.: Der CPK-Test; Klin. Wschr. Jg. 4o, Heft 2, 115 (1962)

34) White, P. D.: Heart disease, 3. Auflage, S. 474, New York, The Macmillan Company, 1947

35) Zehmer, F.: Das Verhalten des weissen Blutbildes und die Änderung der BSG beim Herzinfarkt; Inaug. Diss. Frankfurt/Main 1953

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Hans Hochrein für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und Herrn Oberarzt Dr. med. O. A. Beck für seine allzeit gewährte wertvolle Unterstützung.

LEBENSLAUF

Ich, Irene Ingeborg Rüger, wurde am 2. April 1948 als Tochter des technischen Kaufmannes Franz Pöschl und seiner Ehefrau Ingeborg, geb. Mnich, in Burg bei Magdeburg geboren.

Von 1953 bis 1957 besuchte ich die Grundschule, von 1957 bis 1963 das Neusprachliche Mädchengymnasium der Salvator-Schule und von 1963 bis 1967 die Gabriele-von-Bülow-Oberschule in Berlin. Dort bestand ich am 24. Februar 1967 die Reifeprüfung.

Im April 1967 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin. Am 9. April 1968 legte ich die naturwissenschaftliche und am 15. August 197o die ärztliche Vorprüfung ab. Mein Studium beendete ich am 3o. August 1974 mit der ärztlichen Prüfung.

Während meiner Medizinalassistentenzeit war ich an der inneren Abteilung des Jüdischen Krankenhauses, an der chirurgischen Abteilung des Städtischen Humboldt-Krankenhauses sowie an der Kinderabteilung des Städtischen Krankenhauses Moabit in Berlin tätig. Am 3. Mai 1976 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt.

Ich bin seit 1968 verheiratet und habe einen 8-jährigen Sohn.